

В. И. Бобровнический

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данной статье представлен обзор современных данных о *Ps. aeruginosa* и ее роль при муковисцидозе. Приводятся методы диагностики и антибактериальной терапии *Ps. aeruginosa* у больных муковисцидозом.

Ключевые слова: *Ps. aeruginosa*, муковисцидоз, дети, диагностика, антибиотики, лечение.

V. I. Bobrovnichy

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION IN A PATIENT WITH CYSTIC FIBROSIS

This article provides an overview of recent data on *Ps. aeruginosa* and its role in cystic fibrosis. The methods of diagnostic and antibiotic therapy *Ps. aeruginosa* in cystic fibrosis patients.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, cystic fibrosis, children, diagnostic, antibiotics, treatment.

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующееся сгущением и затруднением эвакуации секретов экзокринных желез [5]. При этой патологии нарушаются функции практически всех органов, но продолжительность и качество жизни больных МВ, как правило, зависят от поражения органов дыхания, в патогенезе которого весомую роль играет инфекция. Легочная инфекция является причиной летального исхода более чем 90% больных МВ [7]. детей с муковисцидозом. И если еще 15 лет назад продолжительность жизни таких больных составляла не более 10 лет, а большинство детей погибало в первые годы жизни, то сегодня, благодаря новым подходам к диагностике, терапии и реабилитации, 33,3% пациентов перешагнули рубеж 18 лет. Однако, увеличив продолжительность жизни больных муковисцидозом, наша терапия, порой очень агрессивная, пока не может остановить инфекционный бронхолегочный процесс, так как он имеет ряд особенностей-развивается на основе специфичного для МВ базисного дефекта, эндобронхиальное распространение, протекает хронически с прогрессирующим поражением тканей вследствие хронического воспаления, в основе которого лежит преимущественно полибактериальная инфекция. Наиболее распространенными инфекциями при МВ являются синегнойная палочка (*Ps. aeruginosa*), золотистый стафилококк (*S. Aureus*). В последнее время возросла роль *V. seracae*-комплекса, нетуберкулезных микобактерий, аспергилл (*A. fumigatus*). Более типичные респираторные патогены, такие как гемофильная палочка (*H. influenzae*), пневмококк (*S. pneumoniae*) встречаются реже [5, 11, 31, 32].

По мере прогрессирования заболевания доминирующим патогеном становится синегнойная палочка. Эта инфекция стала эндемичной для пациентов с МВ во всех странах мира [5, 10, 45]. У больных МВ колонизация/инфекция *P. aeruginosa* может начинаться уже на первом году жизни. В США колонизации или инфекции *P. aeruginosa* выявляются у 97% пациентов в возрасте до 3-х лет [12]. Хроническая колонизация *P. aeruginosa* наблюдается у 25 — 58 % детей и 80 — 90 % взрослых и вызывает наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное течение болезни [26, 23, 31, 65]. По нашим данным *P. aeruginosa* колонизированы/инфицированы 45% детей с МВ 2-17 лет.

Впервые *P. aeruginosa* описал Люке в 1862 году. Свое название микроорганизм получил благодаря наличию пигмента пирролин, придающего сине-зеленую окраску гнойному отделяемому или среде при выращивании в культуре. Это грамотрицательная бактерия, существующая в мукоид-

ной и немучкоидной форме, встречается повсеместно и встречается в почве, растениях во многих естественных и искусственных водных резервуарах [2, 10]. Идеальной средой обитания *Ps. aeruginosa* являются дыхательные пути больных МВ: густая, вязкая мокрота, нарушенная осмолярность, замедленный мукоцилиарный клиренс, маловентилируемые участки бронхиального дерева. Инфицированию и, в последующем, колонизации микроорганизмов способствуют так же специфичность строения апикальной поверхности эпителиальных клеток (измененный белковый трансмембранный регулятор проводимости МВ является дополнительным рецептором для прикрепления синегнойной палочки), повреждения эпителия, наносимые протеазами лейкоцитов крови человека и бактериальных агентов, дисбалансированный иммунитет, «коллапс» антиоксидантной защиты [8, 18, 6].

Патогенность синегнойной палочки обусловлена наличием факторов вирулентности, способствующих адгезии, инвазии и персистенции в тканях, цитотоксичности и стимуляции воспалительного ответа организма (таблица).

В большинстве случаев инициальные инфекции *Ps. aeruginosa* являются немучкоидными. Благодаря множеству факторов адгезии (пили, альгинат, гемагглютинин, экзозим S, жгутик) *Ps. aeruginosa* способна связываться с рецепторами на поверхности клеток макроорганизма [2, 31]. В начальной стадии инфицирования большинство факторов вирулентности *Ps. aeruginosa* (протеазы (эластаза, щелочная протеаза, казеиназа, коллагеназа), экзотоксин A, экзозим S, фосфолипазы, липазы, липополисахарид клеточной стенки, рамнолипид, лецитиназа, пигменты, альгинат и др.) повреждая клетки макроорганизма, взаимодействуют с неспецифическим (фагоциты) и иммунологическим механизмами защиты (Т-клетки, естественные киллеры, иммуноглобулины), стимулируют выработку медиаторов воспаления (IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α , ЛТВ4). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Дериваты гибнущих нейтрофилов и микроорганизмов – эластаза, протеаза – при нарушении баланса между ними и их ингибиторами, могут непосредственно разрушать легочный эпителий и структурные элементы каркаса бронхов, что способствует нарушению мукоцилиарного клиренса, формированию бронхоэктазий [5, 6, 8, 9, 26, 58]. Однако, немучкоидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные. Мукоидный фенотип *P. aeruginosa* выявляется практически во всех случаях хронической инфекции [32]. Мукоидная форма синегнойной палочки менее уязвима от защитных механизмов организма хозяина. Мукоид (альгинат) —

слизистая капсула, экранирует бактерию от специфических антител, фагоцитов, антибиотиков, дезинфектов, является мощным антигеном [2]. Превращение немуккоидного колонизирующегося штамма *P. aeruginosa* в мукоидный фенотип происходит под влиянием множества генетических, средовых и селективных факторов, включая мутации и рост в анаэробной/микроаэробной слизи [58]. Индукторами трансформации альгинат-непродуцирующего фенотипа *Ps. aeruginosa* на альгинат-продуцирующий являются кислородные радикалы, продуцируемые нейтрофилами при воспалительном ответе. Оксидативный взрыв этих клеток активирует у синегнойной палочки гены, кодирующие синтез алгината (мукоида). Активизировать эти гены могут также изменения условий окружающей среды: недостаток фосфатов, азота, увеличение концентрации хлорида натрия, дегидратация [26,29]. Период времени, в течение которого происходит трансформация *P. aeruginosa* в мукоидный фенотип, неизвестен. Однако в рамках одного эпизода, когда была возможность точной регистрации внешнего инфицирования *P. aeruginosa* из бассейна для гидротерапии, было зафиксировано образование мукоидной формы в течение 3-х месяцев [28].

Следующая стадия хронизации инфекции характеризуется образованием мукоидных микроколоний, объединением их в биофильм [29]. Биофильм — матрица, объединяющая несколько мукоидных микроколоний *Ps. aeruginosa*, представляет собой смесь макромолекул, включающую в себя алгинат, протеины и ДНК (из лизированных клеток или образованной *Ps. aeruginosa*), и клинически коррелирует с плохим прогнозом для пациентов с МВ [24, 29, 56]. Микроорганизмы, растущие внутри биофильма, ведут себя как клеточная популяция. С помощью межклеточных сигналов они способны «оценивать» численность собственной популяции, «запоминать» свой физиологический статус (продолжительность фазы роста, деления, внутриклеточное содержание «пищевых» молекул), осуществлять разнообразные межклеточные взаимодействия, что помогает им быстро адап-

тироваться к меняющимся условиям обитания [24,29,47]. В образовании биофильма помимо механизма продукции альгината участвует и другой независимый патологический механизм-механизм кооперативной чувствительности (система опознавания, quorum-sensing system). Смысл последнего заключается в накоплении в микробной популяции сигнальных молекул-низкомолекулярных соединений (гомосеринлактонов), осуществляющих при достижении определенной концентрации активацию синтеза большинства факторов вирулентности патогена. Повышение плотности роста бактериальных клеток в биофильме ведет к освобождению большого количества факторов вирулентности и массивному повреждению тканей [6,19, 48, 35, 69].

В популяционной регуляции феномена «quorum-sensing system» выделяют 3 этапа:

1. Сигнальные молекулы секретируются бактериями и выводятся за пределы клетки. Вне клетки молекулы либо диффундируют в окружающую среду, что происходит чаще всего, либо остаются прикрепленными к внешней поверхности продуцировавшей их клетки.

2. Сигнальные молекулы накапливаются за пределами клетки. Уменьшается свободное внеклеточное пространство либо в результате непрерывной секреции молекул растущим числом бактерий, либо благодаря близости непроницаемой структуры (матрикса, тканей макроорганизма или внутри фагосомы) даже при незначительной продукции сигнальных молекул.

3. Количество сигнальных молекул в ограниченном пространстве биофильма становится настолько большим, что они соприкасаются с поверхностью их же продуцировавшей бактериальной клетки, где их «чувствуют» встроенные в мембрану рецепторы-сенсоры, связывают и переправляют в клетку путем активного или пассивного транспорта. Сигнальные молекулы могут также проникать в клетку путем пассивной диффузии. В клетке они связываются со специфическими белками-регуляторами и запускают процесс активации гена вирулентности [19,29,48, 35].

Таблица. Основные факторы вирулентности *Ps. aeruginosa*

Факторы	Механизм действия
Протеолитические ферменты (эластазы LasA и LasB, щелочная протеаза, коллагеназа, нейраминидаза)	Расщепление иммуноглобулинов, лизоцима, компонентов комплемента, эластина, фибрина, коллагена, ресничек апикальной мембраны эпителиальных клеток; снижение хемотаксиса и фагоцитоза; облегчение специфической адгезии
Экзотоксин А	Способствует бактериальной инвазии, угнетает иммуногенез, блокирует синтез белка, действует цитотоксически, вызывает местное воспаление (подобно дифтерийному токсину)
Экзоэнзим S	Прямое повреждение легочной ткани, бактериальная диссеминация, адгезивные свойства
Фосфолипаза С (гемолизин 1 -го типа)	Разрушение цитоплазматической мембраны, инактивация опсонинов, гидролиз фосфолипидов легочного сурфактанта; способствует возникновению очагов некроза и образованию ателектазов
Рамнолипид (гемолизин 2-го типа)	Усиливает действие гемолизина 1 -го типа, растворяет липиды мембран (в т. ч. эритроцитов, вызывая гемолиз) и легочного сурфактанта, вместе с фосфолипазой С ингибирует мукоцилиарный транспорт и функцию ресничек респираторного эпителия
Пигменты (пиоцианин и пиовердин)	Освобождение эластазы из нейтрофилов, ингибирование мукоцилиарного клиренса и активности каталазы эпителиальных клеток
Лейкоцидин	Лизис лейкоцитов, подавление функции лимфоцитов
Мукоэкзополисахариды (манурановая и глюкуроновая кислоты) - основной компонент альгината	Антигенные свойства, незавершенный фагоцитоз, локальное воспаление

Клинический обзор

Продукция небольшого объема экстрацеллюлярных факторов вирулентности немногочисленными бактериями, вызывает полноценный ответ макроорганизма, который нейтрализует вирулентные агенты. Однако согласованная активация факторов вирулентности целой бактериальной популяцией, перекрывает защитные механизмы макроорганизма, ведет к системному воспалительному ответу и, в финале, к гибели макроорганизма [6,19].

Лишь некоторые пациенты, являющиеся носителями немукцидных штаммов *P. aeruginosa* могут оставаться устойчивыми к колонизации *P. aeruginosa* в течение многих лет, не обнаруживая снижения функции легких.

Патогенез хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при МВ классифицируется как реакция гиперчувствительности III типа, характеризующаяся выработкой специфических антител к множеству бактериальных антигенов, формированием иммунных комплексов и внедрением большого числа нейтрофилов из кровотока в просвет дыхательных путей [22,32]. Разрушающиеся нейтрофилы образуют большие области гноя вокруг стойко сохраняющихся бактерий, что может приводить к полной обструкции дыхательных путей. Объемы высвобождающихся в больших количествах внеклеточных сериновых протеиназ значительно превосходят эндогенные антипротеиназные возможности, что приводит не только к разрушению эндобронхиальных тканей, но и к прогрессирующему нарушению множества защитных механизмов. Хроническое воспаление легких вызывает ряд физиологических и метаболических изменений с крайне негативными последствиями. Группа цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8 действуя в содружестве, вызывают множественные изменения в нутритивном статусе пациента: потерю в весе, кахексию, нарушение роста кости в длину и др. [8,9,42]. В некоторых случаях иммунные комплексы могут проникать в кровоток, вызывая артриты и васкулит. По мере прогрессирования заболевания показатели ОФВ₁ и жизненной емкости легких непрерывно ухудшаются. Снижение функции легких на поздних стадиях МВ коррелирует с ухудшением прогноза пациента. У больных с хроническими инфекциями снижение функции легких продолжается даже при оптимальной терапии и в периоды между обострениями [50]. Считается, что даже медленное снижение функции легких, на 1-2% в год, значительно сокращает прогнозируемую продолжительность жизни пациентов.

Для предотвращения снижения функции легких требуются ранняя диагностика бактериальной колонизации/инфекции легких, регулярный микробиологический мониторинг, максимально быстрое назначение антибактериального лечения и, противовоспалительная терапия при соответствующих показаниях.

Для диагностики легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ обычно используются образцы мокроты, предпочтительно после физиотерапии легких. У пациентов без отхождения мокроты, а так же новорожденных и детей младшего возраста большое значение для диагностики приобретают другие методы, такие как носоглоточная аспирация, кашлевые мазки, индукция мокроты ингаляцией гипертонического (3%) раствора хлорида натрия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) [12,16,17,53]. При посевах образцов из горла возможны ложноотрицательные результаты. В этой связи показаны чувствительные серологические тесты на антигены *P. aeruginosa*, такие как перекрестный иммуноэлектрофорез, радиоиммунный анализ (RIA) и иммуноферментный анализ (ELISA) [21]. Определение специфических антител может потребоваться и для дифференциальной ди-

агностики между колонизацией и инфекцией-выявление *P. aeruginosa* в культурах и отрицательные титры антител *P. aeruginosa* свидетельствует о колонизации.

Особенности среды в легких больных МВ, способность синегнойной палочки к образованию биофильма приводят к возникновению гипермутабельных бактериальных штаммов с высокой вариабельностью генотипических и фенотипических черт, включая резистентность к антибактериальным препаратам. Соответственно, в одном образце материала могут одновременно присутствовать изоляты синегнойной палочки различных морфотипов, чувствительные и высокорезистентные колонии одного штамма [27]. При этом нередко наблюдаются мукоидные или малые колониальные вариации [34], которые сложно распознать в лабораториях, не специализирующихся на микробиологических анализах при МВ. В случаях резистентности к атипичным антибиотикам и/или тесты на синергизм. Поскольку у пациентов с МВ часто выявляются полибактериальные инфекции, необходимо применение избирательных сред для таких патогенов как *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*-комплекса и атипичных микобактерии [11,20].

Поскольку у пациентов с МВ в течение хронического патологического процесса бактериальные штаммы могут претерпевать значительные фенотипические изменения, то для типологии большинства бактерий сегодня используются генетические методы. Это высокодифференцированные методы и имеют ключевое значение для любой программы микробиологических исследований или изучения путей передачи инфекции. Часто используются «отпечатки» хромосомной ДНК, полученные с помощью пульсового пространственного гелевого электрофореза (PFGE) или анализа ДНК методом случайной амплификации полиморфизма (RAPD) [30,40,41,45,46,52,54]. Для гарантии качества стандартов идентификации видов типологизации штаммов, а также проведения анализов, недоступных на местном уровне, необходимы референсные лаборатории. Кроме того, референсные лаборатории также повышают эффективность оценки распространенности эпидемических штаммов на национальном и международном уровне.

В связи со сложностью микробиологии МВ в бактериологических лабораториях республики, не специализирующихся на микробиологических анализах при муковисцидозе часто не распознаются *B. cereus*-комплекс, *A. fumigatus*, допускаются ошибки в диагностике мукоидной *P. aeruginosa*, не выполняются расширенные тесты на чувствительность, включая антибиотики, которые редко используются в других группах пациентов, не типифицируются МВ-бактерии и отсутствует сотрудничество с референсными лабораториями, выполняющими такие процедуры для выявления перекрестных инфекций. Таким образом, сложность микробиологии при МВ указывает на необходимость сотрудничества в этой области знаний, между бактериологическими лабораториями (региональными, республиканскими, референсными) и центрами МВ. Для раннего выявления колонизации/инфекции *P. aeruginosa* бактериологическое обследование пациента следует проводить не реже 1 раза в квартал и при каждом обострении бронхолегочного процесса.

Показано, что ранняя терапия *P. aeruginosa* (незамедлительно после выявления колонизации *P. aeruginosa* в легких) может сохранить функцию легких [44,51] и обеспечить эрадикацию патогена [51,57]. Однако при отсутствии терапии этот патоген как правило, персистирует в легких больных МВ.

До настоящего времени нет единого мнения в тактике антибиотикотерапии МВ. Вместе с тем, имеется отчетливая тенденция к более раннему назначению антибактериальных препаратов и более длительному их применению.

С учетом данных литературы и собственного многолетнего опыта лечения антибиотиками больных с *P. aeruginosa*, нами разработаны схемы антисинегнойной терапии, которые введены в национальные стандарты лечения МВ[1,4]. Антибактериальная терапия проводится при высевах *P. aeruginosa* профилактически и при острой или обострении хронической синегнойной инфекции (антибиотикотерапия по необходимости). Профилактически антибиотики назначаются при первой/хронической колонизации *P. aeruginosa*, а также больным с хронической синегнойной инфекцией с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса. Колонизация *P. aeruginosa* диагностируется при наличии бактерии в бронхиальном дереве без прямых (воспаление, температура и т.д.) или не прямых (специфическая реакция антител) признаков инфекции и повреждения тканей. Выявление *P. aeruginosa* в бронхиальном дереве в течение минимум 6 месяцев, подтвержденное минимум тремя позитивными культурами, с интервалами между ними минимум 1 месяц, без прямых (воспаление, температура и т.д.) или не прямых (специфическая реакция антител) признаков инфекции и повреждения тканей свидетельствует о хронической колонизации. В пользу хронической синегнойной инфекции легких говорит наличие патогена в бронхиальном дереве в течение минимум 6 мес, подтвержденное минимум тремя позитивными культурами, с интервалом между ними минимум 1 месяц, с прямыми (воспаление, температура и т.д.) или непрямыми (специфическая реакция антител) признаками инфекции и повреждения тканей, либо выявление антител в минимум двух исследованиях у пациентов, которые не выделяют мокроту и у которых не обнаруживаются бактериальные культуры.

Антибиотикотерапию по необходимости следует применять при острой инфекции легких *P. aeruginosa* или при наличии признаков обострения хронического бронхолегочного процесса. Острая инфекция *P. aeruginosa* диагностируется при наличии бактерий в бронхиальном дереве с прямыми (воспаление, температура и т.д.) или непрямыми (специфическая реакция антител) признаками инфекции и повреждения тканей, либо на основании позитивной реакции антител по данным минимум двух исследований у пациентов, которые не выделяют мокроту и у которых не обнаруживаются бактериальные культуры. Заключение о наличии острого или обострения хронического бронхолегочного процесса у больных с МВ можно сделать при наличии хотя бы 3 из перечисленных ниже признаков.

1. Повышение температуры тела до 38°C и выше в течение более 4 часов в сутки.
2. Появление или усиление кашля.
3. Увеличение интенсивности продуцирования мокроты и/или ухудшение ее характеристик.
4. Появления более учащенного (увеличение частоты дыхания на 25 – 30% от индивидуальной нормы при подсчете через 1 час после засыпания) и/или затрудненного дыхания.
5. Замедление или остановка в увеличении массы тела у новорожденных и детей раннего возраста.
6. Потеря на 1 кг или более, либо i 5% обычной массы тела, обусловленная ухудшением аппетита.
7. Ухудшение аускультативной картины в легких.
8. Уменьшение толерантности к физическим нагрузкам.
9. Гематологические признаки бактериальной инфек-

ции (ускоренное СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево).

10. Снижение ОФВ₁ на 10% или более по сравнению с величиной последнего измерения, проводившегося в предшествовавшие 3 месяца.

11. Ухудшение сатурации гемоглобина на 10% или более по сравнению с предшествующим значением (за последние 3 месяца).

12. Ухудшение рентгенологической картины в легких.

При первых высевах *P. aeruginosa* с целью профилактики хронической синегнойной инфекции безотлагательно назначаются перорально ципрофлоксацин 25 – 30 мг/кг/сут и ингаляции колестииметата натрия 1 млн ЕД x 2 раза сутки или аминогликозидов (гентамицин или тобрамицин) детям до 5 лет – 40 мг; 5 – 10 лет – 80 мг; старше 10 лет – 160 мг x 2 раза в день на 3 недели. По окончании курса антибактериального лечения осуществляется бактериологический контроль мокроты. В случае повторного высева синегнойной палочки-курс внутривенной терапии двумя антисинегнойными антибиотиками с учетом чувствительности в течение 2 недель. При неэффективности терапии назначаются перорально ципрофлоксацин в прежней дозе в сочетании с ингаляцией колистина (2 млн ЕД 3 раза в день) в течение 12 недель или перорально ципрофлоксацин 12 недель в сочетании ингаляцией аминогликозидов (два курса по 28 дней с интервалом 28 дней) с контролем мокроты по окончании лечения.

Если синегнойная палочка исчезает после первого, второго или третьего курса антибактериальной терапии, в дальнейшем проводится мониторинг больного и его микрофлоры каждые 3 месяца. При этом каждый эпизод выделения *P. aeruginosa* без признаков обострения трактуется как колонизация, и лечение проводится по вышеописанной схеме. Ранняя «агрессивная» антибактериальная терапия, проводимая всякий раз, когда из мокроты высеивалась синегнойная палочка, позволила значительно снизить частоту хронизации *P. aeruginosa* у больных МВ.

Выделение из мокроты возбудителя в 3 последовательных выполненных бактериологических исследованиях свидетельствует о хронизации *P. aeruginosa* и профилактическая антибиотикотерапия проводится по одной из схем, включающих назначение макролидов в субтерапевтических дозах (азитромицина 250 мг детям с массой тела до 40 кг, 500 мг — более 40 кг каждый 3-й день 1 раз в сутки внутрь или кларитромицина — по 250 мг в сутки в один прием через день) с добавлением либо ингаляции тобрамицина или гентамицина в дозе 80 – 160 мг 2 раза в сутки 28-дневными курсами с 28-дневными интервалами, либо проведение лечения адекватными дозами аэрозольного колистина ежедневно, либо назначением 4 курсов внутривенной терапии в год (по 2 – 3 недели каждые 3 месяца) двумя антибиотиками.

Применение макролидов обусловлено рядом их свойств. Макролиды усиливают действие фторхинолонов (в частности, ципрофлоксацина и левофлоксацина) на синегнойную палочку[36,37], затрудняют адгезию синегнойной палочки к слизистой бронхов, ингибируют процесс продуцирования факторов вирулентности *P. aeruginosa* (экзотоксина А, эластазы, протеазы, фосфолипазы С) [3,14,25,55]. Кроме этого они ингибируют продукцию альгината, оказывают иммунотропное, прямое противовоспалительное и антиоксидантное действие[3,13,24,25].

Ингаляционный метод введения антибиотиков обеспечивает их высокие концентрации в бронхах при низ-

Клинический обзор

ких концентрациях препаратов в сыворотке крови, что позволяет избежать системных побочных эффектов [38]. Для ингаляции необходимо использовать гентамицин, тобрамицин, колистин. В связи с повышением резистентности штаммов *P. aeruginosa* после ингаляционной терапии аминогликозидами показана методика интермиттирующих курсов применения этих препаратов (курсы по 28 дней с интервалом в 28 дней). Анализ наших наблюдений подтверждает эффективность ингаляционной антибиотикотерапии. Так, достоверно замедляется развитие хронической *P. aeruginosa*, улучшается функция легких, снижается частота госпитализаций. При этом признаков нарушения аудиометрических показателей и нефротоксичности не наблюдается. Вместе с тем, эрадикации патогенов могут препятствовать пробки внутри бронхов, которые при МВ обычно образуются отрицательно заряженными гликопротеинами и ДНК. С этими образованиями связываются положительно заряженные аминогликозиды [33,39,49]. В связи с этим, ингаляциям аминогликозидов или колистина должно предшествовать адекватное очищение дыхательных путей (ингаляция муколитика, при наличии бронхоспазма-бронхолитика с последующим проведением комплекса дыхательных упражнений с максимальным удалением мокроты из дыхательных путей).

Внутривенная антибактериальная терапия применяется как с профилактической целью для предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса, так и для лечения острой, обострения хронической синегнойной инфекции. При ее проведении необходимо руководствоваться следующими правилами:

-Использование внутривенных периферических или центральных катетеров для меньшей травматизации ребенка.

-Бактериологическое исследование мокроты с применением антибиотикограммы до начала антибактериальной терапии. При выборе антибактериального средства следует исходить из данных антибиотикограммы, выбирать препарат наиболее эффективный (максимальная чувствительность), доступный, менее дорогостоящий, а также не использовавшийся в недавнем прошлом. Вместе с тем, следует помнить, что не всегда лабораторный тест на чувствительность совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

-При отсутствии данных бактериологического исследования, лечение необходимо начинать с назначения антибактериальных препаратов, наиболее эффективных по данным последнего лабораторного теста на чувствительность к антибиотикам.

-Терапия, как правило, проводится двумя антисинегнойными антибиотиками в расчете на лучший клинический эффект в результате их синергизма и для уменьшения риска развития резистентности.

-Показано применение комбинации 2 – 3 групп антибиотиков: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) + пенициллины с антипсевдомонадной активностью (пиперациллин, азлоциллин) или цефалоспорины 3-4 поколений (цефтазидим, цефепим, цефоперазон) либо пептидные антибиотики + при необходимости фторхинолоны. Можно сочетать полимиксины с аминогликозидами или котримоксазолом. Карбапенемы и монобактамы обычно используются как резерв (меропенем обладает наибольшей природой активностью и характеризуется наименьшими уровнями резистентности).

-Комбинации двух β-лактамовых антибиотиков (пипе-

рациллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипинем, меропенем) не рекомендуется.

-Следует применять высокие дозы антибиотиков, что обусловлено особенностями их фармакокинетики при муковисцидозе, трудностью достижения терапевтических концентраций антибиотиков в мокроте, а также в связи со способностью мукоидных форм синегнойной палочки образовывать биопленку, защищающей их от действия антибактериальных средств.

-Внутривенное введение аминогликозидов, цефалоспоринов или пенициллинов проводится отдельно во избежание их инактивации.

-Длительность внутривенной терапии не менее 14 дней. Критерием отмены лечения является возврат основных клинических симптомов инфекции/обострения бронхолегочного процесса (веса больного, характера и количества отделяемой мокроты показателей функции внешнего дыхания, общего анализа крови и др.) к исходному для данного пациента уровню.

-Необходимо вести учет возможных побочных эффектов антибиотиков.

-С целью увеличения эффективности антибиотикотерапии необходимо ее сочетание с эффективной физиотерапией, направленной на очищение мокроты из дыхательных путей.

Таким образом, ведение больных с муковисцидозом является трудной задачей. Для замедления неуклонно развивающегося патологического бронхолегочного процесса и профилактики осложнений требуются ранняя диагностика синегнойной колонизации/инфекции легких, регулярный микробиологический мониторинг, максимально быстрое назначение адекватного антибактериального лечения профилактически или по требованию.

Литература

1. Бобровнический, В. И. Антибактериальная терапия у больных муковисцидозом: методические рекомендации / В. И. Бобровнический. – Минск: БГМУ, 2003. – 38 с.
2. Борисов, Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. М.: ООО «Мед. информ. агентство»; 2001. С. 418 – 421.
3. Капранов, Н. И. Клиническое значение современных макролидов в рациональной антибиотикотерапии хронической бронхолегочной инфекции *Ps. aeruginosa* у больных муковисцидозом/Н. И. Капранов, А. Л. Пухальский, А. М. Радионовин, Н. Ю. Ка-ширская// Педиатрия. 2003. Т. 5. С. 19 – 27.
4. Клинический протокол диагностики, лечения и реабилитации больных кистозным фиброзом (муковисцидозом). Приказ МЗ РБ № 142 от 25 февраля 2008 года.
5. Консенсус-конференция Европейского общества помощи больным муковисцидозом (ECFC). Муковисцидоз. 2004; 4: 2.
6. Певницкий, Л. А. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей/ Л. А. Певницкий, А. Л. Пухальский, Н. И. Капранов и др.// Вестн. РАМН. 2000. Т. 5. С. 40 – 46.
7. Anonymous. Cystic fibrosis foundation patient registry 1997 annual data report. Bethesda, MD, USA. Cystic Fibrosis Foundation 1998.
8. Berger, M. Complement receptor expression on neutrophils at the inflammatory site, The *Pseudomonas*-infected lung in cystic fibrosis/ M. Berge, R. U. Sorensen, M. F. Tosi et al // J. Clin. Invest. 1989. V.84. P. 1302 – 1313.
9. Bonfield, T. L. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs/ T. L. Bonfield, J. R. Panuska, M. W. Konstan et al // Am J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. № 8. P. 2111.
10. Botzenhart, K. Epidemiology and ecology of *Pseudomonas aeruginosa*/ K. Botzenhart, G. Doring// In: Campa M, Bendinelli M, Friedman H, eds. *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic pathogen. New York, Plenum Press. 1993. P. 1 – 18.
11. Burns, J. L. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States/ J. L. Burns, J. Emerson, J. R. Stapp et al // Clin. Infect. Dis. 1998. V. 27. P. 158 – 163.
12. Burns, J. L. Longitudinal assessment of in *Pseudomonas aerugino-*

- sa young children with cystic fibrosis / J. L. Burns, R. L. Gibson, S. McNamara et al // J. Infect. Dis. 2001. 183:444 – 452.
13. *Cigana, C.* Azithromycin inhibits Nuclear Factor (NF- κ B) activity and expression of interleukin 8 in CF airway epithelial cells / *C. Cigana, E. Nicolis., M. Pasetto, et al* // J. Cyst. Fibros. 2005. 4: S31, abstr. 114.
14. *Crevvata, M. I.* Biofilm formation and antimicrobial resistance of clinical CNS isolates are associated with slim-specific 20-kDa PS antigen / *M. I. Crevvata, F. Kolonitsiou, P. Kotsantis et al.* // In: 11th International Congress on Infectious Diseases. Cancun, Mexico. 2004. Abstr. № 56.002. On disk.
15. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2001 Annual Data Report.* Bethesda, MD, USA. Cystic Fibrosis Foundation. 2002.
16. *Dakin, C. J.* Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis / *C. J. Dakin, A. H. Numa, H. Wang et al* // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 904 – 910.
17. *De Boeck, K.* Sputum induction in young cystic fibrosis patients / *K. De Boeck, M. Alifir, S. Vandeputte* // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 91 – 94.
18. *De Rose, V.* Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis / *V. De Rose* // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 333 – 340.
19. *Delden, C.* Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections / *C. Delden, B. Iglewski* // Emerg. Infect. Dis. 1998. V. 4 (4). P. 551 – 560.
20. *Doring, G.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus / *G. Doring, S. P. Conway, H. G. M. Heijerman et al* // Eur. Respir. J. 2000. V.16. P. 749 – 767.
21. *Doring, G.* Longitudinal study of immune response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in cystic fibrosis / *G. Doring, N. Hoiby* // Infect. Immun. 1983. V. 42. P. 197 – 201.
22. *Doring, G.* Immunology of cystic fibrosis. In: Morlin ME, Hedges GL, Smith AL, Burns JL, eds. Cystic Fibrosis. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of *Pseudomonas aeruginosa* / *G. Doring, R. Knight, G. Bellon* // J. Clin. Microbiol. 1994. V. 32. P. 1027 – 1030.
23. *Doring, G.* Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis. In: 2nd Draft manuscript prepared for the Consensus Study Group after the consensus meeting in Artimino / *G. Doring, N. Hoiby* // J. Cyst. Fibros. 2004. V.3 (2). P. 67 – 91.
24. *Filloux, A.* Biofilm: setup and organization of a bacterial community. *A. Filloux, I. Vallet* // Med.Sci. 2003. V. 19. P. 77 – 83.
25. *Gay lor A.* Therapy with macrolides in patients with cystic fibrosis / *A. Gay lor, C. Reilly* // Pharmacotherapy. 2002. V. 22 (2). P. 227 – 239.
26. *Gibson, R. L.* Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF / *R. L. Gibson, J. Burns, B. Ramsey* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 168. P. 918 – 951.
27. *Gilligan, P. H.* *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of Clinical Microbiology / *P. H. Gilligan* // 6th ed. Washington, DC, ASM Press. 1995. P. 509 – 519.
28. *Govan, J. R. W.* Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues / *J. R. W. Govan, J. Nelson* // J. R. Soc. Med. 1993. V. 86(suppl). P.11 – 18.
29. *Greenberg E. P.* The Group behavior of *pseudomonas*: Learning to fight bacterial biofilm infections in the Genomic Era. Oral report and slide presentation. In: 14th North American cystic fibrosis conference. – November 9 – 12, 2000. – Baltimore, Maryland, USA. – Data on Highlights CD from the conference; www.cff.org.
30. *Hancock, R. E.* *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis: a class of serum-sensitive, nontypable strains deficient in lipopolysaccharide O side chains / *R. E. Hancock, L. M. Mutharia, L. Chan et al* // Infect. Immun. 1983. V. 42. P.170 – 177.
31. *Hdiby, N.* Prospects for the prevention and control of *Pseudomonas* infection in children with cystic fibrosis / *N. Hdiby* // Pediatr. Drugs. 2000. V. 2 (6). P. 451.
32. *Hoiby, N.* Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients / *N. Hoiby* // Acta Paediatr. Scand. Suppl. 1982. V. 301. P. 33 – 54.
33. *Hunt, B. E.* Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity / *B. E. Hunt, A. Weber, A. Berger* // Antimicrob Agents Chemother. 1995. V. 39. P. 34 – 39.
34. *Kahl, B.* Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis / *B. Kahl, M. Herrmann, A. S. Everding* // J. Infect. Dis. 1998. V. 177 P. 1023 – 9.
35. *Kobayashi, H.* Clinical Management and therapy of airway biofilm disease / *H. Kobayashi* // In: 11th International Congress on Infectious Diseases. – Cancun, Mexico, march, 4 – 7, 2004. – Abstr. № 56.003. On disk.
36. *Kumon, H.* A sandwich cup method for the penetration assay of antimicrobial agents through *Pseudomonas* exopolysaccharides / *H. Kumon, K. Tomochika, M. Ogawa, H. Ohmori* // Microbiol. and Immunol. 1994. V.38. № 8. P. 615 – 619.
37. *Labro, M.T.* Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? / *M.T. Labro, J. Antimicrob. Chemother.* 1998. V.41 (suppl. B). P. 37 – 46.
38. *Le Conte, P.* Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin / *P. Le Conte, G. Potel, P. Peltier et al* // Am Rev Respir Dis. 1993. V. 147. P. 1279 – 1282.
39. *Levy, J.* Antibiotic activity in sputum / *J. Levy* // J. Pediatr. 1986. V.108. P. 841-846.
40. *Liu, L.* Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *L. Liu, T. Coenye, J. L. Burns et al* // J. Clin. Microbiol. 2002. V.40. P. 1210-1213.
41. *Campbell, M. E.* Random amplified polymorphic DNA typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from patients with cystic fibrosis. / *M. E. Campbell, J. Foster, J. S. Lam et al* // J. Clin. Microbiol. 1996. V. 34. P. 1129-1135.
42. *Moldawer, L. L.* Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options / *L. L. Moldawer, E. M. Copeland* // Cancer. 1997. V. 79. P. 1828-1839.
43. *Nguyen, T.* Potential role of macrolide antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease / *T. Nguyen, S. G. Louie, P. M. Berlinger, M.A. Gill* // Curr. Opin. Pulm Med. 2002. V. 8. P. 521-528.
44. *Nixon, G. M.* Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *G. M. Nixon, D. S. Armstrong, R. Carzino* // J. Pediatr. 2001. V. 138. P. 699-704.
45. *Ojeniyi, B.* *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection among patients with cystic fibrosis during a winter camp / *B. Ojeniyi, B. Frederiksen, N. Hoiby* // Pediatr. Pulmonol. 2000. V. 29. P.177-181.
46. *Ojeniyi, B.* Comparison of genome fingerprinting with conventional typing methods used on *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients / *B. Ojeniyi, U. S. Petersen, N. Hoiby* // APMIS. 1993. V. 101. P. 168-175.
47. *Percival, S. L.* MPhil biofilms and their potential in wound healing / *S. L. Percival, P. G. Bowler* // Wounds. 2004. V. 16. №7. P. 234-240. © 2004 Health management publications, <http://www.medscape.com/viewarticle/484361>.
48. *Podbielski, A.* Cell density — dependent regulation: basic principles and effects on the virulence of Gram-positive cocci / *A. Podbielski, B. Kreikemeyer* // Int. J. Infect. Dis. 2004. V. 8. P. 81 — 95.
49. *Ramphal, R.* The binding of antipseudomonal antibiotics to macromolecules from cystic fibrosis sputum / *R. Ramphal, M. Lhermitte, M. Filliat, P. Rousset* // J. Antimicrob Chemother. 1988. V. 22. P. 483-490.
50. *Ramsey, B.W.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* *B. W. Ramsey, M. S. Pepe, J. M. Quan et al* // J. Med. 1999. V. 340. P. 23-30.
51. *Ratjen, F.* Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* with inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis / *F. Ratjen, G. Doring, W. Nikolaizik* // Lancet. 2001. V. 358. P. 983-984.
52. *Romling, U.* Achieving 100% typeability of *Pseudomonas aeruginosa* by pulsed-field gel electrophoresis / *U. Romling, B. Tummeler* // J. Clin. Microbiol. 2000. V. 38. P. 464-465.
53. *Rosenfeld, M.* Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis / *M. Rosenfeld, R. L. Gibson, S. McNamara et al* // Pediatr. Pulmonol. 2001. V. 32. P. 356-366.
54. *Tenover, F. C.* How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America / *F. C. Tenover, R. D. Arbeit, R. V. Goering* // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1997. V. 18. P. 426-439.
55. *Wagner, T.* Effects of azithromycin on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients / *T. Wagner, G. Soong, S. Socol et al* // Chest. 2005. V.128. № 2. P. 912-919.
56. *Whitchurch, C.* Extracellular DNA required for Bacterial Biofilm Formation / *C. Whitchurch, T. Tolker-Nielsen, P. Ragas, J. Mattick* // Science. 2002. V. 295. № 22. P. 1487.
57. *Wiesemann, H. G.* Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis / *H. G. Wiesemann, G. Steinkamp, F. Ratjen et al* // Pediatr. Pulmonol. 1998. V. 25. P. 88-92.
58. *Worlitzsch, D.* Reduced oxygen concentrations in airway mucus contribute to the early and late pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airways infection / *D. Worlitzsch, R. Tarran, M. Ulrich et al* // J. Clin. Invest. 2002. V.109. P.317-325.